

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Accord 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 4,0 mg deksametazonfosfata (u obliku natrijevog deksametazonfosfata).

2 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 8,0 mg deksametazonfosfata (u obliku natrijevog deksametazonfosfata).

5 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 20,0 mg deksametazonfosfata (u obliku natrijevog deksametazonfosfata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij: 1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 1,4 mg natrija.

Jedna bočica od 1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 1,4 mg natrija.

Jedna bočica od 2 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 2,8 mg natrija.

Jedna bočica od 5 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 6,8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Bistra bezbojna otopina

pH: 7,00 – 8,50

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sistemska primjena

Intravenska ili intramuskularna primjena

Deksametazon Accord se preporučuje za sistemsku primjenu intravenskom ili intramuskularnom injekcijom kada oralna terapija nije izvediva ili poželjna u sljedećim uvjetima:

- Edem mozga uzrokovan tumorom mozga, neurokirurškim operacijama, apscesom mozga, bakterijskim meningitisom
- Posttraumatski šok i prevencija sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS)
- Bolest koronavirusa 2019 (COVID-19) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i više s tjelesnom težinom najmanje 40 kg) kojima je potrebna dodatna terapija kisikom.
- Anafilaktički šok (nakon početne injekcije adrenalina)
- Teški napad akutne astme

- Početno parenteralno liječenje opsežnih, akutnih, teških bolesti kože, poput eritrodermije, običnog pemfigusa (*pemphigus vulgaris*), akutnog ekcema
- Početno parenteralno liječenje autoimunih bolesti, kao što je sistemski eritemski lupus (posebno visceralni oblici)
- Aktivni reumatoidni artritis s teškim progresivnim tijekom, npr. oblici koji brzo dovode do propadanja zglobova i/ili s ekstraartikularnim manifestacijama
- Teške infektivne bolesti sa stanjima nalik trovanju (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza) samo uz odgovarajuću antiinfektivnu terapiju
- Palijativna terapija malignih tumora
- Prevencija i terapija povraćanja nakon operacija ili liječenja citostaticima u okviru terapije antiemetičima

Supkutana primjena

- Palijativna terapija malignih tumora te prevencija i terapija mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV)

U palijativnoj skrbi, u bolesnika koji primaju kortikosteroide zbog simptoma kao što su umor, anoreksija, refraktorna mučnina i povraćanje ili pomoćna analgezija i simptomatsko liječenje kompresije moždine ili povišeni intrakranijalni tlak, Deksametazon Accord se može primijeniti supkutano (vidjeti dio 4.2) kao zamjena za peroralnu primjenu kad je potonji put primjene neprihvatljiv ili više nije izvediv.

Lokalna primjena

- Intraartikularne i periartikularne injekcije za perzistentnu upalu jednog ili više zglobova nakon općeg liječenja kronične upalne bolesti zglobova, aktivirane artroze, akutnih oblika humeroskapularne periartropatije.
- Infiltracijska terapija (kada je strogo indicirano) za nebakterijski tendovaginitis i burzitis, periartropatiju, insercijsku tendinopatiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza se mora individualno odrediti ovisno o vrsti, težini bolesti i o odgovoru bolesnika na liječenje. Općenito se primjenjuju relativno visoke početne doze, koje kod akutnih teških slučajeva trebaju biti znatno veće za liječenje nego kod kroničnih bolesti.

Preporučuju se sljedeći rasporedi doziranja:

Sistemska primjena

Intravenska ili intramuskularna primjena

Odrasli

- *Edem mozga*

Inicijalno 8 – 10 mg (do 80 mg) i.v., a zatim 16 – 24 mg (do 48 mg)/dan i.v. podijeljeno u 3 – 4 (6) pojedinačne doze tijekom 4 – 8 dana. Dugoročna primjena manje doze lijeka Deksametazon Accord može biti potrebna tijekom zračenja i kao dio konzervativne terapije tumora mozga koji se ne može operirati.

Edem mozga uzrokovan bakterijskim meningitisom: 0,15 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati tijekom 4 dana.

- *Posttraumatski šok i prevencija posttraumatskog sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS)*

Inicijalno 40 – 100 mg i.v., ponovna primjena doze nakon 12 sati. Alternativno 16 – 40 mg svakih 6 sati tijekom 2 – 3 dana.

- *Liječenje COVID-19*

6 mg i.v. jednom dnevno do najviše 10 dana. Trajanje liječenja treba se voditi kliničkim odgovorom i potrebama pojedinačnih bolesnika. Prilagodba doze nije potrebna u starijih osoba, osoba s oštećenjem funkcije bubrega i osoba s oštećenjem funkcije jetre.

- *Anafilaktički šok*

40 – 100 mg i.v. nakon inicijalne intravenske injekcije adrenalina. Doza se može ponoviti po potrebi.

- *Teški akutni napad astme*

8 – 20 mg i.v. što je prije moguće. Injekcija se može ponoviti po potrebi u dozi od 8 mg svaka 4 sata. Dodatno se može primijeniti intravenski aminofilin.

- *Akutne kožne bolesti*

Dnevne doze od 8 – 40 mg i.v., u pojedinačnim slučajevima i do 100 mg, nakon čega slijedi peroralno liječenje sa snižavanjem doze.

- *Aktivne faze sistemskih reumatskih bolesti kao što je sistemski eritemski lupus*

Dnevne doze od 6 – 16 mg.

- *Aktivni reumatoidni artritis s teškim progresivnim oblikom*

Dnevne doze od 12 – 16 mg kod brzo progresivnih oblika. Dnevne doze od 6 – 12 mg preporučuju se kod ekstraartikularnih manifestacija.

- *Teške infektivne bolesti s toksičnim stanjima (npr. tuberkuloza, tifus) samo kao pomoćna antiinfektivna terapija*

Dnevne doze od 4 – 20 mg i.v. U pojedinačnim slučajevima (npr. tifus) početno do 200 mg.

- *Palijativna terapija malignih tumora*

Inicijalno 8 – 16 mg/dnevno, kod dugotrajnog liječenja 4 – 12 mg/dnevno.

- *Prevenција i terapija kod povraćanja izazvanog citostaticima u okviru terapije antiemetičima*

10 – 20 mg i.v. prije početka kemoterapije, a potom, ako je potrebno 2 do 3 puta dnevno 4 – 8 mg tijekom 1 – 3 dana (umjerena emetogena kemoterapija) ili do 6 dana (visoka emetogena kemoterapija).

- *Prevenција i terapija kod postoperativnog povraćanja*

Jednokratna doza od 8 – 20 mg i.v. prije operacije.

Supkutana primjena

- *Palijativna terapija malignih tumora te prevencija i terapija mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV)*

U palijativnoj skrbi, supkutani Deksametazon Accord se može primijeniti injekcijom ili kontinuiranom supkutanom infuzijom (*engl. Continuous Subcutaneous Infusion, CSCI*). Doze se obično kreću od 4,8 mg do 19,3 mg tijekom 24 sata, uzimajući u obzir lokalne kliničke smjernice te ih treba titrirati u skladu s odgovorom.

Pedijatrijska populacija

- *Edem mozga uzrokovan bakterijskim meningitisom*

0,4 mg/kg tjelesne težine u djece svakih 12 sati tijekom 2 dana, počevši prije prve primjene antibiotika.

- *Posttraumatski šok i prevencija sindroma akutnog respiratornog distresa*
Inicijalno 40 mg i.v. u djece, ponoviti nakon 12 sati.

- *Liječenje COVID-19*
Preporučuje se da se adolescentima u dobi od 12 godina i starijim daje 6 mg/doza i.v. jednom dnevno do 10 dana. Trajanje liječenja treba se voditi kliničkim odgovorom i potrebama pojedinačnih bolesnika.

- *Anafilaktički šok*
40 mg i.v. u djece nakon početne injekcije adrenalina; doza se po potrebi može ponoviti.

- *Teški akutni napad astme*
0,15 – 0,3 mg/kg tjelesne težine i.v. ili 1,2 mg/kg tjelesne težine kao bolus, zatim 0,3 mg/kg svakih 4 do 6 sati. Dodatno se može primijeniti intravenski aminofilin.

- *Prevencija i terapija kod postoperativnog povraćanja*
0,15 – 0,5 mg/kg tjelesne težine u djece starije od 2 godine, pri čemu je maksimalna doza 16 mg. Deksametazon Accord se općenito ne preporučuje za primjenu u nedonoščadi ili u terminu rođene novorođenčadi (vidjeti dijelove 2 i 4.4).

Trajanje liječenja ovisi o kliničkom odgovoru i individualnim potrebama bolesnika. Prilagodba doze nije potrebna u starijih bolesnika, bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili insuficijencijom jetre.

Lokalna primjena

Uobičajena doza koja se preporučuje za lokalnu infiltraciju ili intraartikularnu primjenu je 4 – 8 mg. Za injekciju u male zglobove obično je potrebna manja doza od 2 mg deksametazonfosfata.

Način primjene

Trajanje primjene ovisi o indikaciji.

Deksametazon Accord može se davati bez miješanja ili razrjeđivanja.

Intravenska, intramuskularna, intraartikularna injekcija ili infiltracija.

Alternativno, Deksametazon Accord se može dodati, bez gubitka jačine, u 0,9%-tni natrijev klorid, 5%-tnu glukozu ili Ringerovu otopinu i primijeniti intravenskom infuzijom:

- kontinuirano ili intermitentno ili putem infuzijske cijevi u odraslih
- tijekom 15 – 20 minuta u djece.

U palijativnoj skrbi, Deksametazon Accord se može razrijediti s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida i primijeniti kontinuiranom supkutanom infuzijom (CSCI). Smjese za infuziju moraju se upotrijebiti u roku 24 sata te se moraju poštivati uobičajene aseptičke tehnike za injekcije.

Intraartikularna injekcija treba se primijeniti u strogo aseptičkim uvjetima. Općenito je dovoljna jedna intraartikularna injekcija za uspješno ublažavanje simptoma. Ako se ponovno davanje injekcije smatra potrebnim, injekcija se treba dati najranije nakon 3 – 4 tjedna. Broj injekcija po zglobu treba ograničiti na 3 – 4. Liječnički pregled zgloba indiciran je nakon svake ponovljene injekcije.

Lokalna infiltracija treba se provesti u strogo aseptičkim uvjetima u područje najjače boli ili spojnice tetiva. Potreban je oprez da se injekcija ne daje izravno u tetivu. Treba izbjegavati primjenu u kratkim intervalima.

U slučaju da su za jednu primjenu potrebne visoke doze, treba razmotriti primjenu lijekova s deksametazonom viših jačina/volumena.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Sistemska gljivična infekcija; sistemska infekcija osim ako se ne primjenjuje specifična antiinfektivna terapija
- Za lokalnu intraartikularnu injekciju: infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi, bakterijski artritis, nestabilni zglobovi, poremećaj krvarenja (spontano ili zbog antikoagulansa), periartikularna kalcifikacija, neovaskularizirana nekroza kosti, ruptura tetive, Charcotov zglob.
- Za lokalnu terapiju infiltracijom: infekcija na mjestu primjene koja se primarno ne liječi antiinfektivnom terapijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od anafilaktičkih reakcija

U pojedinim bolesnika, nakon primjene deksametazonfosfata, uočene su teške anafilaktičke reakcije, sa zatajenjem cirkulacije, srčanim zastojem, aritmijama, bronhospazmom i/ili smanjenjem ili povećanjem krvnog tlaka.

Rizik od bakterijskih, virusnih, gljivičnih, parazitskih i oportunističkih infekcija

Liječenje deksametazonfosfatom zbog imunosupresije može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, parazitskih, oportunističkih i gljivičnih infekcija. Simptomi postojeće infekcije ili infekcije u razvoju mogu biti prikriiveni i time otežati postavljanje dijagnoze. Latentne infekcije, kao što su tuberkuloza ili hepatitis B, mogu se reaktivirati.

Ako tijekom liječenja deksametazonfosfatom dođe do posebno fizički stresnih situacija (trauma, kirurški zahvat, porod i sl.), privremeno povećanje doze može biti neophodno.

COVID-19

Sistemske kortikosteroidi ne smiju se obustaviti kod bolesnika koji se već liječe sistemskim (peroralnim) kortikosteroidima iz drugih razloga (npr. bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali im nije potreban dodatni kisik.

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija prijavljena je nakon sistemske primjene kortikosteroida, uključujući deksametazon, u nedonoščadi. U većini prijavljenih slučajeva bila je reverzibilna nakon prekida liječenja. U nedonoščadi liječene sistemskim deksametazonom treba provesti dijagnostičku procjenu i praćenje srčane funkcije i strukture (dio 4.8).

Feokromocitomska kriza

Feokromocitomska kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroidi se smiju davati bolesnicima sa suspektnim ili identificiranim feokromocitomom samo nakon odgovarajuće procjene rizika/koristi.

Posebne mjere opreza:

Terapiju deksametazonfosfatom treba uvesti samo kada je strogo nužna, i po potrebi uz dodatnu ciljanu antiinfektivnu terapiju, kod sljedećih bolesti:

- akutne virusne infekcije (hepatitis B, Herpes zoster, Herpes simplex, vodene kozice, herpes keratitis)
- HBsAg-pozitivni kronični aktivni hepatitis
- približno 8 tjedana prije i do 2 tjedna nakon cijepljenja živim cjepivom
- sistemske gljivične infekcije
- parazitoze (npr. nematode)
- u bolesnika kod kojih se sumnja na ili je potvrđena infekcija strongiloidioza (valjkasti crv), glukokortikoidi mogu prouzročiti aktivaciju i masovno razmnožavanje parazita
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon BCG cijepljenja
- akutne i kronične bakterijske infekcije
- u slučaju tuberkuloze u anamnezi, primijeniti samo uz tuberkulostatike

Terapiju deksametazonfosfatom treba uvesti samo kada je strogo nužna, i po potrebi uz dodatnu specifičnu terapiju, kod sljedećih bolesti:

- gastrointestinalnog ulkusa
- osteoporoze
- teškog zatajenja srca
- slabo/neadekvatno kontrolirane hipertenzije
- slabo/neadekvatno kontroliranog dijabetes melitusa
- psihijatrijskih bolesti (uključujući u anamnezi), uključujući suicidalne tendencije. Preporučuje se neurološki ili psihijatrijski nadzor.
- glaukoma uskog i širokog kuta. Preporučuje se oftalmološko praćenje i istodobno liječenje protiv glaukoma.
- ulceracije rožnice i ozljede rožnice. Preporučuje se oftalmološko praćenje i dodatna terapija.

Poremećaji probavnog sustava

Znakovi peritonejske iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu izostati u bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida.

Zbog rizika od perforacije crijeva, deksametazonfosfat se smije primjenjivati samo kada je to strogo nužno te je potreban pažljivi nadzor u slučaju sljedećih istodobnih stanja:

- teškog ulceroznog kolitisa s rizikom od perforacije, moguće i bez peritonejske iritacije
- divertikulitisa
- enteroanastomoze (neposredno nakon operacije).

Rizik od poremećaja tetiva

Rizik od poremećaja tetiva, tendinitisa i ruptur tetiva povećava se kada se fluorokinoloni i glukokortikoidi primjenjuju zajedno.

Mijastenija gravis

Već postojeća mijastenija gravis može se pogoršati tijekom liječenja deksametazonfosfatom.

Kardiovaskularni poremećaji

Bolesnike s teškim zatajenjem srca treba pomno pratiti, jer postoji rizik od pogoršanja stanja.

Postoji rizik od pojave bradikardije ako se koriste visoke doze deksametazona.

Tijekom liječenja deksametazonfosfatom, naročito pri visokim dozama, te u bolesnika sa slabo kontroliranom hipertenzijom, potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka.

Sindrom lize tumora (TLS)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je sindrom lize tumora (TLS) u bolesnika s hematološkim malignim oboljenjima nakon primjene deksametazona u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim

kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja sindroma lize tumora, kao što su bolesnici s visokom stopom proliferacije, visokim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću na citotoksične lijekove, treba pazljivo pratiti te poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Poremećaji vida

Kod primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida može doći do poremećaja vida. Ako bolesnik primijeti simptome poput zamućenog vida ili druge poremećaje vida, potrebno je uputiti ga oftalmologu kako bi se utvrdili mogući uzroci. To uključuje kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti, npr. centralnu seroznu korioretinopatiju (CSC), koje su prijavljene nakon primjene sistemskih ili topikalnih kortikosteroida.

Dijabetes

Tijekom terapije deksametazonfosfatom, u bolesnika s dijabetesom potrebno je uzeti u obzir povećane potrebe za inzulinom ili peroralnim antidijabeticima.

Kalij

Ako se koriste visoke doze kortikosteroida, potrebno je osigurati dovoljan unos kalija i obratiti pažnju na restrikciju natrija. Treba pratiti razinu kalija u serumu.

Akutna insuficijencija nadbubrežne žlijezde

Nagli prekid primjene deksametazonfosfata koji se primjenjivao dulje od oko 10 dana može dovesti do pogoršanja ili ponovne pojave osnovne bolesti, kao i do pojave akutne insuficijencije nadbubrežne žlijezde / sindroma ustezanja od kortizona. Stoga se kod planiranog prekida doza treba polako smanjivati.

Ostalo

Cijepljenja inaktiviranim (umrtvljenim) cjepivima načelno su moguća. Međutim, mora se uzeti u obzir da imunološka reakcija, kao i uspjeh cijepljenja, mogu biti narušeni kod većih doza kortikosteroida. Očekuje se da će istodobno liječenje inhibitorima CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Treba izbjegavati ovu kombinaciju, osim ako korist ne premašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kojem slučaju bolesnike treba nadzirati na pojavu sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Neke virusne bolesti poput vodenih kozica i ospica mogu biti osobito ozbiljne u bolesnika koji se liječe s glukokortikoidima. Imunosuprimirani bolesnici i bolesnici koji nisu imali vodene kozice ili ospice izloženi su posebnom riziku. Ako ovi bolesnici tijekom liječenja deksametazonfosfatom dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice, mora se, po potrebi, odmah započeti preventivno liječenje.

Kod intravenske primjene, injekciju treba davati polako tijekom 2 do 3 minute. Kod prebrzog injiciranja mogu se javiti kratke i bezazlene nuspojave u obliku neugodnog peckanja ili parestezije, koje mogu trajati do 3 minute.

Deksametazonfosfat je namijenjen samo za kratkotrajnu primjenu. Ako se ovaj lijek primjenjuje tijekom duljeg vremenskog razdoblja, treba obratiti pažnju na dodatna upozorenja i mjere opreza opisane za lijekove koji sadrže glukokortikoide za dugotrajnu uporabu.

Starije osobe

S obzirom da su stariji bolesnici izloženi većem riziku od nuspojava i osteoporoze, omjer koristi i rizika kod liječenja deksametazonfosfatom treba pažljivo razmotriti.

Djeca i adolescenti

U fazi rasta kod djece treba pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika terapije deksametazonfosfatom.

Nedonoščad

Dostupni dokazi ukazuju na postojanje dugoročnih nuspojava na neurološki razvoja nakon ranog liječenja (< 96 sati) nedonoščadi s kroničnom plućnom bolešću u početnim dozama od 0,25 mg/kg dva puta dnevno.

Nakon lokalne primjene potrebno je uzeti u obzir moguće sistemske nuspojave i interakcije.

Intraartikularna primjena

Intraartikularna primjena glukokortikoida povećava rizik od infekcija zgloba. Dugotrajna i ponovna primjena glukokortikoida u zglobovima koji nose težinu tijela može dovesti do pogoršanja lezija povezanih s trošenjem zbog mogućeg preopterećenja zgloba nakon smanjenja boli ili drugih simptoma.

Deksametazon Accord sadrži natrij:

Ovaj lijek sadrži 1,4 mg natrija po ml otopine, što odgovara 0,07% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), salicilati i indometacin

Postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja kada se koristi s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), salicilatima i indometacinom.

Estrogeni (npr. inhibitori ovulacije)

Poluvrijeme eliminacije glukokortikoida može se povećati ako se koriste s estrogenima (npr. inhibitorima ovulacije) pa se stoga može pojačati kortikoidni učinak.

Induktori CYP3A4

Lijekovi koji su induktori CYP3A4 poput fenitoina, barbiturata, karbamazepina, primidona, rifampicina mogu pojačati metabolički klirens kortikosteroida, što dovodi do smanjenja razine u krvi i smanjene fiziološke aktivnosti. Može biti potrebno prilagoditi dozu.

Inhibitori CYP3A4

Inhibitori CYP3A4 (uključujući ketokonazol, itrakonazol, i kobicistat) mogu smanjiti klirens deksametazona, što može dovesti do povećanja njegovog učinka i adrenalne supresije / Cushingovog sindroma. Ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim ako korist premašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. U tom slučaju je potrebno nadzirati bolesnike zbog moguće pojave sistemskih učinaka kortikosteroida.

Antidijabetici

Kortikosteroidi antagoniziraju željene učinke hipoglikemijskih tvari (uključujući inzulin).

Efedrin

Efedrin može ubrzati metabolizam glukokortikoida, i na taj način smanjiti njihovu učinkovitost.

Srčani glikozidi

Kortikosteroidi mogu pojačati toksičnost digoksina (srčani glikozidi) putem učinka neravnoteže elektrolita (nedostatak kalija).

Diuretici koji iscrpljuju kalij ili laksativi

Kada se kortikosteroidi primjenjuju istodobno s diureticima koji iscrpljuju kalij ili s laksativima, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog razvoja hipokalemije zbog povećanog izlučivanja kalija.

Kumarinski antikoagulansi

Istodobnim liječenjem kortikosteroidima može se promijeniti učinkovitost kumarinskih antikoagulanasa. Protrombinsko vrijeme treba često provjeravati u bolesnika koji istodobno primaju kortikosteroide i kumarinske antikoagulanse, kako bi se izbjeglo spontano krvarenje. U slučaju istodobne primjene može biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulanasa.

Atropin ili drugi antikolinergici

U slučaju istodobne primjene glukokortikoida s atropinom ili drugim antikolinergicima može se povećati intraokularni tlak.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi

Kada se nedepolarizirajući mišićni relaksansi koriste istodobno s glukokortikoidima može doći do dugotrajnog opuštanja mišića.

Prazikvantel

Kortikosteroidi mogu smanjiti koncentraciju prazikvantela u krvi.

Klorokin, hidroksiklorokin i meflokin

Postoji povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija kada se deksametazon primjenjuje istodobno s klorokinom, hidroksiklorokinom i meflokinom.

Fluorokinoloni

Istodobna primjena s fluorokinolonima može povećati rizik od simptoma povezanih s tetivama.

Imunosupresivi

Kada se primjenjuje istodobno s drugim imunosupresivima, povećana je osjetljivost na infekcije i moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Pored toga, u kombinaciji s ciklosporinom, povećava se razina ciklosporina u krvi, a time se povećava i rizik od cerebralnih napadaja.

Učinak na metode ispitivanja

Kod primjene protirelina može se smanjiti povećanje tireotropnog hormona (TSH).

Kožne reakcije na alergijske testove mogu biti umanjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu.

Tijekom trudnoće, posebno u prva tri mjeseca, liječenje deksametazonom smije se razmotriti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika. Kortikosteroidi se smiju propisivati samo kada koristi za majku i dijete premašuju rizike.

Kada se primjenjuju dulje vrijeme ili više puta tijekom trudnoće, kortikosteroidi mogu povećati rizik od zastoja u rastu kod nerođenog djeteta.

Primjena kortikosteroida na skotnim životinjama može uzrokovati poremećaj razvoja fetusa, uključujući rascjep nepca, usporeni intrauterini razvoj te utjecaj na rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi dovode do povećane incidencije kongenitalnih poremećaja, kao što su rascjep nepca/usnice u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Ako se glukokortikoidi primjenjuju na kraju trudnoće, kod fetusa postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde, zbog koje je kod novorođenčeta potrebno supstitucijsko liječenje s postupnim smanjenjem doze. Ispitivanja su pokazala da postoji povećani rizik od neonatalne hipoglikemije nakon antenatalne primjene kratkog ciklusa kortikosteroida, uključujući deksametazon, u žena kod kojih postoji rizik od kasnog prijevremenog porođaja.

Dojenje

Deksametazon se izlučuje u majčino mlijeko. Dosad nije prijavljen štetni utjecaj na dojenčad.

Deksametazonfosfat treba primjenjivati uz oprez u dojilja i to samo kada je strogo nužno. Pažljiva procjena mogućih koristi i povezanih rizika liječenja mora se napraviti na individualnoj osnovi.

Ako su za liječenje bolesti potrebne veće doze, dojenje treba prekinuti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Deksametazonfosfat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Isto vrijedi i za rad u opasnim uvjetima.

4.8 Nuspojave

Rizik od nuspojava kod kratkoročne terapije deksametazonom je nizak. Međutim, kod kratkotrajne i visoko dozirane parenteralne terapije, kod koje treba obratiti pažnju na neravnotežu elektrolita, stvaranje edema, moguće povišenje krvnog tlaka, zatajenje srca, aritmije ili napadaja, a također treba uzeti u obzir kliničke manifestacije infekcije. Treba obratiti pažnju na gastrointestinalne čireve, često uzrokovane stresom, koji uslijed liječenja kortikosteroidima mogu proći relativno asimptomatski i na smanjenje tolerancije na glukozu.

Incidencija predvidljivih nuspojava, uključujući supresiju hipotalamusa, hipofize i nadbubrežne žlijezde, korelira s relativnom jačinom lijeka, dozom, vremenom primjene i trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost nuspojava definira navedena je prema sljedećoj konvenciji:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$),

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Maskiranje infekcija, manifestacija, pogoršanje ili reaktivacija virusnih infekcija, gljivičnih infekcija, bakterijskih, parazitskih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidioze (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti (npr. egzantem izazvan lijekovima), teške anafilaktičke reakcije, poput aritmija, bronhospazama, hipertenzije ili hipotenzije, kolaps cirkulacije, srčani zastoje, slabljenje imunološkog sustava
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Cushingov sindrom (tipični simptomi: lice okruglo poput mjeseca, abdominalna pretilost i punokrvnost), adrenalna supresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji metabolizma	Nepoznato	Retencija natrija s formiranjem edema, povećani

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
i prehrane		gubitak kalija (paziti na aritmije), dobivanje na težini, smanjena tolerancija na glukozu, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija, povećan apetit
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato	Depresija, razdražljivost, euforija, povećanje nagona, psihoze, manija, halucinacije, labilnost afekta, osjećaj tjeskobe, poremećaji spavanja, sklonost samoubojstvu
Poremećaji živčanog sustava	Nepoznato	Pseudotumor cerebri, manifestacija latentne epilepsije, povećanje vjerojatnosti napadaja u slučaju manifestne epilepsije
Poremećaji oka	Nepoznato	Katarakta, posebno stražnja subkapsularna opacifikacija, glaukom, pogoršanje simptoma u slučaju ulkusa rožnice, povećan rizik od virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanja bakterijske upale rožnice, ptoza, midrijaza, kemoza, jatrogena perforacija sklere, korioretinopatija. U rijetkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus. Zamućen vid (također vidjeti dio 4.4).
Srčani poremećaji	Nepoznato	Hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Hipertenzija, povećanje rizika od ateroskleroze i tromboze, vaskulitis (također kao sindrom ustezanja nakon dugotrajnog liječenja), povećana fragilnost kapilara
Poremećaji probavnog sustava	Nepoznato	Gastrointestinalni čirevi, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, želučani simptomi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Strije rubre, atrofija, teleangiektazije, petehije, ekhimoza, hipertrichoze, steroidne akne, (perioralni) dermatitis sličan rozaceji, promjene u pigmentaciji kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato	Miopatija, mišićna atrofija i slabost, steroidna miopatija, osteoporoza (ovisna o dozi, moguće i kod kratkoročne primjene), aseptička nekroza kostiju, simptomi poremećaja tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza, inhibicija rasta kod djece
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Poremećaji sekrecije spolnih hormona (što izaziva neredovitu menstruaciju do amenoreje, hirsutizam, impotenciju)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato	Usporeno zacjeljivanje rana

Lokalna primjena: Moguća je lokalna iritacija i netolerancija (osjećaj vrućine, relativno trajna bol). Ne može se isključiti razvoj atrofije kože i atrofije potkožnog tkiva na mjestu primjene injekcije ako se kortikosteroidi ne ubrizgaju pažljivo u zglobnu šupljinu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi:

Akutne intoksikacije deksametazonom nisu nikada zabilježene. U slučaju kroničnog predoziranja očekuje se povećan broj nuspojava (vidjeti dio 4.8), naročito onih koje se odnose na endokrini sustav, metabolizam i ravnotežu elektrolita.

Ne postoji antidot. Liječenje vjerojatno nije indicirano za reakcije uslijed kroničnog trovanja, osim ako je bolesnik u stanju zbog kojeg bi bio neuobičajeno osjetljiv na negativne učinke kortikosteroida. U tom slučaju, po potrebi treba uvesti simptomatsko liječenje.

Anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti mogu se liječiti adrenalinom, umjetnim disanjem s pozitivnim tlakom i aminofilinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: glukokortikoidi, ATK oznaka: H02AB02

Farmakodinamički učinci

Deksametazon je monofluorirani glukokortikoid s izraženim antialergijskim, antiflogističkim i membranski stabilizirajućim svojstvima i učincima na metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti.

Deksametazon ima djelovanje i učinke ostalih baznih glukokortikoida i jedan je od najaktivnijih članova svojeg razreda.

Deksametazon ima približno 7,5 puta veći glukokortikoidni učinak od prednizolona i prednizona, a njegov je učinak 30 puta snažniji od učinka hidrokortizona; nema mineralokortikoidnih učinaka.

Biološko djelovanje glukokortikoida kao što je deksametazon očituje se aktiviranjem transkripcije gena osjetljivih na kortikosteroide. Protuupalni, imunosupresivni i antiproliferativni efekti postižu se, među ostalim mehanizmima, redukcijom stvaranja, oslobađanja i aktivnosti upalnih medijatora i putem inhibicije specifičnih funkcija i migracije upalnih stanica. Pored toga, kortikosteroidi mogu spriječiti djelovanje senzibiliziranih T- limfocita i makrofaga na ciljne stanice.

Ako je potrebno dugotrajno liječenje kortikoidima, mora se uzeti u obzir moguće izazivanje prolazne insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Supresibilnost osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda dijelom ovisi o individualnim čimbenicima.

Klinička djelotvornost i sigurnost – COVID-19

Klinička djelotvornost

Ispitivanje RECOVERY (*engl. Randomised Evaluation of COVID-19 therapy*)^[1] je individualno randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje s adaptivnom platformom, koje pokreće ispitivač, za procjenu učinaka potencijalnih liječenja u bolesnika hospitaliziranih s bolešću COVID-19.

Ispitivanje je provedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Randomizirano je 6425 bolesnika koji su primali deksametazon (2104 bolesnika) ili samo standardnu skrb (4321 bolesnik). Od toga, 89% bolesnika imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2.

Pri randomizaciji, 16% bolesnika primalo je invazivnu mehaničku ventilaciju ili ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju, 60% je primalo samo kisik (s ili bez neinvazivne ventilacije), a 24% nije primalo ništa od toga.

Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 66,1 +/- 15,7 godina. Žene su predstavljale 36% bolesnika. 24% bolesnika imalo je u anamnezi dijabetes, 27% bolest srca i 21% kroničnu bolest pluća.

Primarna mjera ishoda

Smrtnost nakon 28 dana bila je značajno niža u skupini koja je primala deksametazon nego u skupini koja je primala standardnu skrb, pri čemu su smrtni slučajevi zabilježeni u 482 od 2104 bolesnika (22,9%), odnosno u 1110 od 4321 bolesnika (25,7%) (omjer stope, 0,83; 95%-tni interval pouzdanosti [CI], 0,75 do 0,93; $P < 0,001$).

U skupini koja je primala deksametazon smrtnost je bila niža nego u skupini koja je primala standardnu skrb, među bolesnicima koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju (29,3% u odnosu na 41,4%; omjer stope, 0,64; 95%-tni CI, 0,51 do 0,81), a u onih koji su dobivali dodatni kisik bez invazivne mehaničke ventilacije (23,3% prema 26,2%; omjer brzine, 0,82; 95%-tni CI, 0,72 do 0,94).

Nije bilo jasnog učinka deksametazona u bolesnika koji nisu primali nikakvu respiratornu potporu u vrijeme randomizacije (17,8% naspram 14,0%; omjer stope, 1,19; 95%-tni CI, 0,91 do 1,55).

Sekundarne mjere ishoda

Bolesnici u skupini koja je primala deksametazon imali su kraće trajanje hospitalizacije od skupine koja je primala standardnu skrb (medijan, 12 dana u odnosu na 13 dana) i veću vjerojatnost da će biti otpušteni iz bolnice živi unutar 28 dana (omjer stope, 1,10; 95%-tni CI, 1,03 do 1,17).

U skladu s primarnom mjerom ishoda, najveći učinak vezan uz otpust iz bolnice unutar 28 dana zabilježen je u bolesnika koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju u vrijeme randomizacije (omjer stopa 1,48; 95%-tni CI 1,16, 1,90), nakon toga u onih koji su primali samo kisik (omjer stopa, 1,15; 95%-tni CI 1,06 – 1,24) bez zabilježenog povoljnog učinka u bolesnika koji nisu primali kisik (omjer stopa 0,96; 95%-tni CI 0,85 – 1,08).

Ishod	Deksametazon (N = 2104)	Standardna skrb (N = 4321)	Stopa ili omjer rizika (95%-tni CI)*
<i>broj bolesnika/ukupan broj bolesnika (%)</i>			
Primarni ishod			
Smrtnost nakon 28 dana	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundarni ishodi			
Otpust iz bolnice unutar 28 dana	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invazivna mehanička ventilacija ili smrt†	456/1780 (5,7)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invazivna mehanička ventilacija	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Smrt	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

*Omjeri stopa prilagođeni su za dob s obzirom na ishode 28-dnevne smrtnosti i otpusta iz bolnice. Omjeri rizika prilagođeni su za dob s obzirom na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti i njenih potkomponentata.

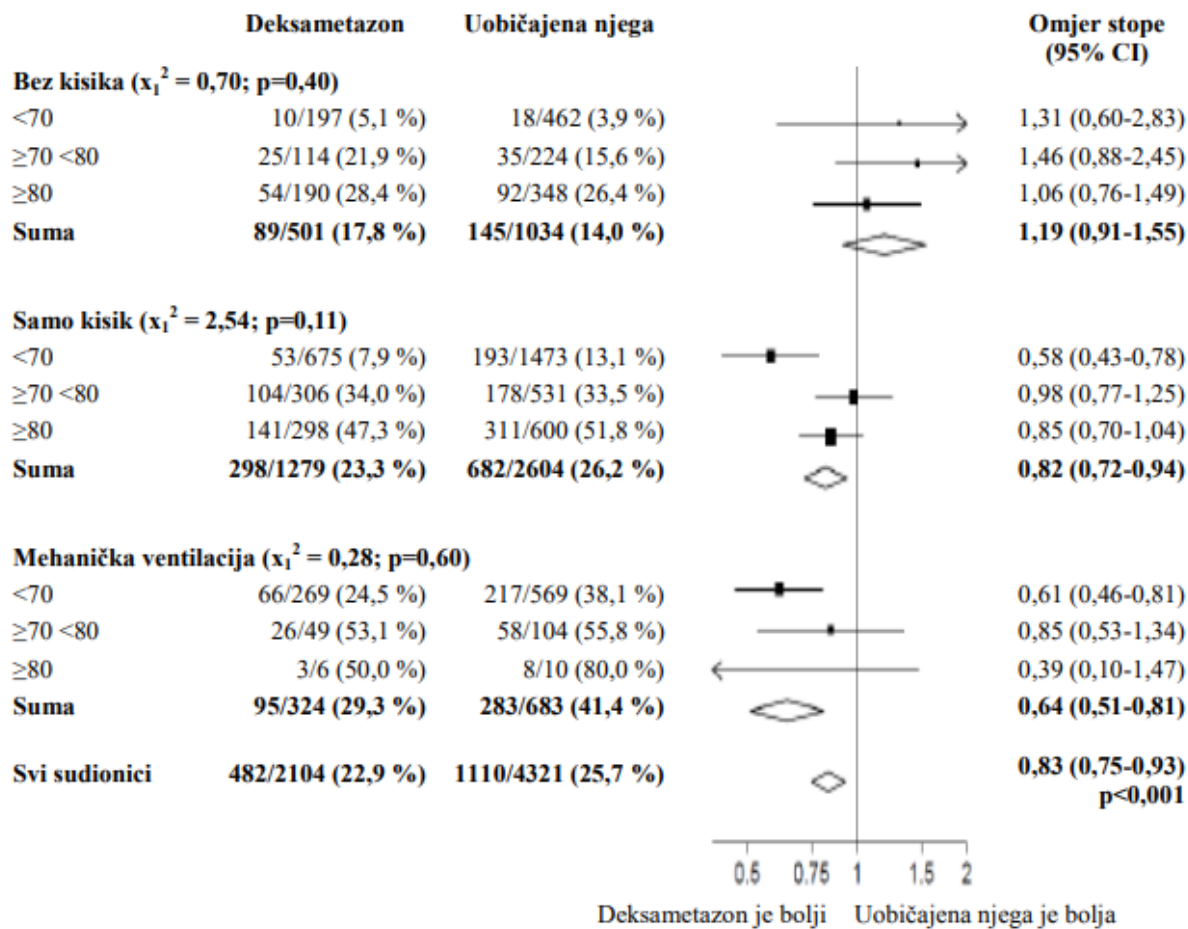
† Iz ove kategorije su isključeni bolesnici koji su prilikom randomizacije primali invazivnu mehaničku ventilaciju.

Sigurnost

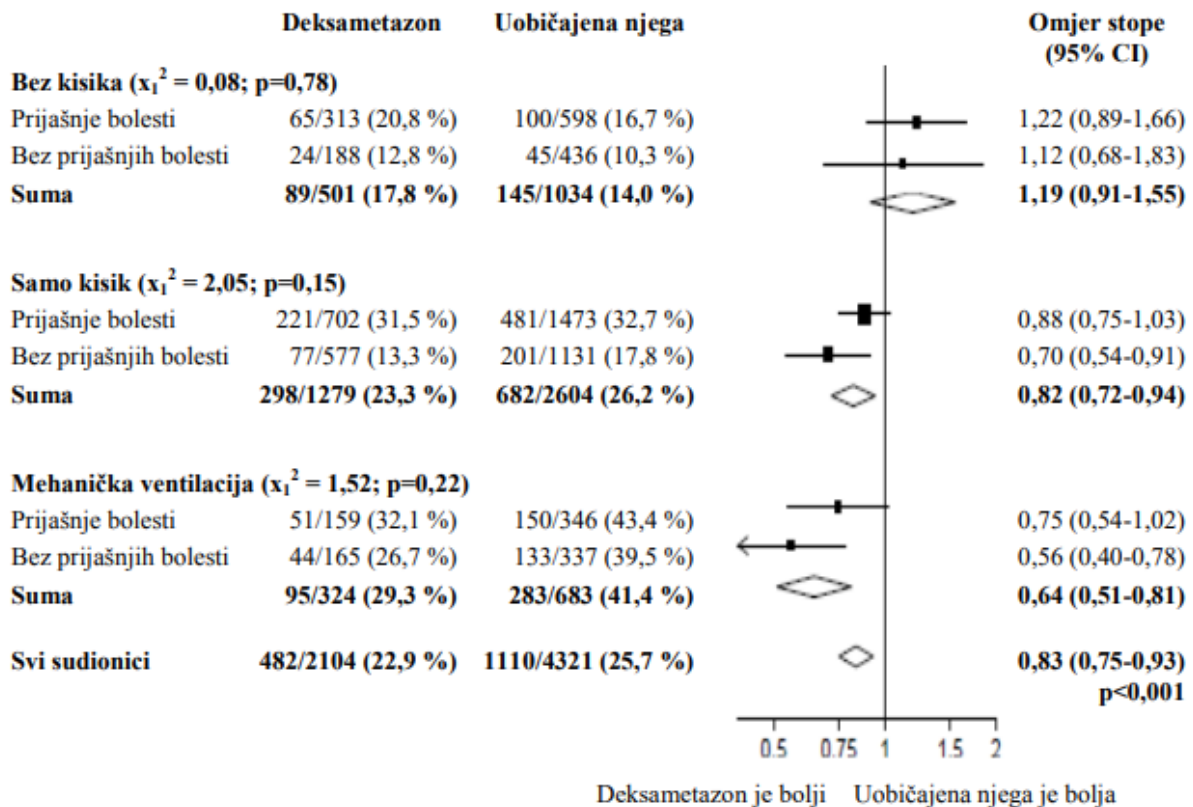
Zabilježena su četiri ozbiljna štetna događaja tijekom ispitivanja: dva slučaja hiperglikemije, jedan slučaj psihoze izazvane steroidima i jedan slučaj krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava. Svi su štetni događaji sanirani.

Analize podskupina

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost, prema dobi i respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije^[2]



Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost, prema respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije i povijesti kronične bolesti:^[3]



^[1] www.recoverytrial.net

^{[2][3]} (izvor: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Vežanje deksametazona za proteine plazme je manje nego kod većine drugih kortikosteroida i procjenjuje se da iznosi oko 77%.

Vežanje deksametazona za proteine plazme ovisno je o dozi. Kod vrlo visokih doza najveći udio slobodno cirkulira u krvi.

Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanih (aktivnih) kortikoida. Nakon intravenske primjene radioaktivno obilježenog deksametazona kod ljudi, maksimalne razine deksametazona izmjerene su u likvoru, i to oko 1/6 odgovarajuće koncentracije u plazmi. Poluvrijeme eliminacije deksametazona iznosi oko 190 minuta.

Sa svojim biološkim poluvremenom duljim od 36 sati, deksametazon spada u skupinu glukokortikoida s vrlo dugim djelovanjem. Zbog dugog djelovanja deksametazon može kod svakodnevne kontinuirane primjene dovesti do akumulacije i predoziranja.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije deksametazona (u serumu), u odraslih osoba, u prosjeku iznosi oko 250 minuta (+ 80 minuta).

Izlučivanje se prvenstveno vrši putem bubrega, u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Metabolizira se djelomično, a metaboliti se izlučuju uglavnom u obliku glukuronata ili sulfata, najvećim dijelom putem bubrega. Do 65% doze izlučuje se putem urina u roku od 24 sata. Oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na eliminaciju deksametazona. S druge strane, poluvrijeme eliminacije je dulje kod teških bolesti jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost:

LD₅₀ za deksametazon nakon jedne peroralne primjene unutar prvih 7 dana kod miševa iznosi 16 g/kg tjelesne težine, a kod štakora više od 3 g/kg tjelesne težine. Nakon jednokratne supkutane primjene, LD₅₀ kod miševa je iznosio više od 700 mg/kg tjelesne težine, a kod štakora približno 120 mg/kg tjelesne težine u prvih sedam dana. Praćenje tijekom 21 dana pokazalo je da se ove vrijednosti smanjuju, što je posljedica ozbiljnih infektivnih bolesti uzrokovanih hormonski izazvanom imunosupresijom.

Kronična toksičnost:

Nema podataka o kroničnoj toksičnosti kod ljudi ili životinja. Nisu prijavljene manifestacije intoksikacije uzrokovane kortikoidima. Kod dugoročnog liječenja s dozama višim od 1,5 mg/dan mora se računati na izražene nuspojave (vidjeti dio 4.8).

Mutageni i kancerogeni potencijal:

Dostupni rezultati ispitivanja za glukokortikoide ne ukazuju na klinički značajna genotoksična svojstva.

Reproduktivna toksičnost:

U eksperimentalnim ispitivanjima na životinjama rascjep nepca primijećen je kod štakora, miševa, hrčaka, kunića, pasa i primata, ali ne kod konja i ovaca. U nekim slučajevima ove su abnormalnosti bile u kombinaciji s oštećenjima središnjeg živčanog sustava i srca. Nakon izlaganja lijeku u primata u primijećeni učinci na mozak. Pored toga, intrauterini razvoj može biti usporen. Svi ovi učinci primijećeni su kod visokih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kreatinin
dinatrijev edetat (E385)
natrijev citrat (E331)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti) (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine.

U primjeni: Kemijska i fizikalna stabilnost otopina u primjeni dokazana je tijekom 48 sati na temperaturi 15-30°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml: prozirna bočica od 2 ml izrađena od stakla tipa I s klorobutilnim gumenim čepom i plavom aluminijskom „flip-off“ kapicom.

2 ml: prozirna bočica od 2 ml izrađena od stakla tipa I s klorobutilnim gumenim čepom i običnom svijetloplavom aluminijskom „flip-off“ kapicom.

5 ml: prozirna bočica od 6 ml izrađena od stakla tipa I s klorobutilnim gumenim čepom i običnom svijetloplavom aluminijskom „flip-off“ kapicom.

Pakiranje od 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50, 100 i 150 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kada se Deksametazon Accord primjenjuje putem intravenske infuzije, za razrjeđivanje se preporučuju otopina glukoze od 50 mg/ml (5%), natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) i Ringerova otopina. Točnu koncentraciju deksametazona po spremniku za infuziju treba odrediti prema željenoj dozi, bolesnikovu unosu tekućine i potrebnoj brzini infuzije.

U palijativnoj skrbi, Deksametazon Accord se može razrijediti otopinom natrijevog klorida i primijeniti kontinuiranom supkutanom infuzijom.

Otopinu treba vizualno pregledati prije primjene. Smiju se koristiti samo bistre otopine bez čestica.

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-372263694

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/